Université Mouloud Mammeri de Tizi ouzou JUIN 2017

Faculté de Médecine

Enseignement de la 4eme Année Médecine

Hématologie
Dr H. LAGA –Pr M. ALLOUDA

Les cytopénies

I-Définition-Généralités :

Une cytopénie est la diminution quantitative d'une lignée sanguine.

- **Anémie :** diminution du taux d'hémoglobine.
- **Leucopénie** : diminution du taux de globule blanc.
- **Thrombopénie** : diminution du taux de plaquettes.
- **Bicytopenie** : diminution de deux lignées sanguines.
- **Pancytopénie** : diminution des trois lignées sanguines.

II-Mécanisme des cytopénies :

- **Central** : insuffisance médullaire (dissociée ou globale:)
  - Quantitative : -trouble de la production : aplasie médullaire
    -Envahissement médullaire (LA, métastase)
  - Qualitative : - carence en facteurs anti pernicieux,
    -myélodysplasie
- **Périphérique** :
  - hypersplénisme (séquestration),
  - Immuno allergique (médicamenteux),
  - Auto-immun :exp :Anémie hémolytique autoimmune(AHAI),PTAI.

III-Les formes cliniques :

A. **Erythroblastopénie** : est définie par l'absence d'érythroblaste au niveau médullaire ou inférieur à 5% de toutes les cellules médullaires avec absence de l'érythropoïèse extra médullaire (foie, rate) et conservation de la granulopoiese et de la mégacaryopoiese.

1. **Clinique** : syndrome anémique (SF, SP).
2. **Biologie** :
   - Hg : anémie normocytaire normochrome arégénérative.
   - MO : richesse normale, absence érythroblastes ou inférieur à5%, conservation des autres lignées.

3. Etiologies :

- **Toxiques** : est la cause la plus fréquente, le plus souvent est médicamenteux (chloromphénicol, thiomphénicol, anti tuberculeux......)
- **Infectieux :** virales : le Parvo virus B19.......
- **Tumorales** : thymome (mécanisme physiopathologique est la production d'AC anti érythropoïétine).
- **Congénitales** :
  - ❖ **Anémie de Blackfond Diamond** : est une anémie constitutionnelle, les précurseurs érythrocytaires seraient insensible à l'action de l'érythropoïétine(EPO).
    - Clinique: signes fonctionnel et physique de l'anémie associe à des malformations :tète ,cou, doigts
    - Biologie : Hg : anémie normocytaire ou macrocytaire normochrome,arégénérative.

      MO à céllularité normale pauvre en érythroblastes(Eb)
  - ❖ **Maladie de Fanconi** : elle est autosomale récessive, tableau hématologique associe a un retard staturo pondéral, malformations congénitales ; dysmorphie faciale : microcephale, aspect triangulaire du visage, doigts surnuméraire. Signes cutanés : taches pigmentes café au lait.
- **Idiopathiques**.

4-Traitement : -

- Trt symptomatique : transfusion de culot globulaire iso groupe iso rhésus

  et phénotypé.
- Trt étiologique : -Blackfond Diamond : CTC.

  -Anémie de Fanconi : Androgènes : Nilevar : 0,5 mg/j

  Greffe de moelle osseuse(GMO) est le seul traitement curatif

  nécessite un donneur HLA compatible.

  - Thymome : chirurgie.

B-Agranulocytose : elle est définie par une neutropénie profonde inférieur à500elet/mm3 voire absence de PNN, elle est fréquente chez la femme souvent accidentelle (médicament).

1-clinique : Un tableau d'infection grave : Les foyers infectieux sont multiples : Angine ulcéro nécrotique, rénal, pleuro pulmonaire, abcè cérébral.

2- Biologie : Hg : PNN < 500elet/mm3.

3-Etiologies :

- **médicaments** : ils sont soit toxique sur les précurseurs ou immun allergique. Amidopyrine (analgésique), noramidopyrine, sulfamides (: antibiotiques, diuretiques, hypoglycemiants) antimitotiques.
- **Infections** : surtouts virales : hepatites, rougeole, rubeole
- **Maladies de systèmes**: lupus érythémateux dissémine LED, polyarthrite chronique.
- **Congénitales : syndrome de shwachman :** de transmission autosomale récessive, neutropénie associée a une insuffisance pancréatique exocrine et un retard de croissance staturo pondéral. Le pronostic est mauvais.

4-Traitement:

- Hospitalisation et isolement du malade dans une chambre stérile.
- Arrêt du médicament en cause.
- Antibiotique à large spectre probabiliste.
- Rechercher un foyer infectieux par les différents prélèvements (hémoculture, prélèvements de gorge, ECBU Coproparasitologie), un TLT, et adapter les antibiotiques selon l'antibiogramme.
- Surveillance des constantes hémodynamiques et la température (risque d'état de choc septique).
- Le traitement préventif :
  Surveillance des médicaments leucopéniants ;
  Surveillance de l'Hg/semaine le premier mois puis une fois /15jours pendants 2mois puis une fois /mois pendant 6 mois, puis 1fois/6mois.

C-THROMBOPENIE :

1- Définition : elle est définie par un taux de plaquette inférieur à150000elet/mm3.

Un taux de plaquettes >50000elet/mm3 pas de saignement spontané.

Un taux de plaquettes<50000/mm3 saignement spontané.

2- Clinique : Un purpura pétéchial et ecchymotique spontané avec hémorragie de la muqueuse : Ménométrorragies, épistaxis, gingivorragie bulles endobuccal (sont de mauvais pronostic) hémorragies viscérales.

3- Biologie : - Hg : Pla <50000elet/mm3 souvent <20000elet/mm3.

Les GB sont normaux, le taux d'Hb est normal ou il peut être bas du au saignement.

- FS : confirme les donnes de l'Hg : les PLQ sont rares voir absentes.

4- Etiologies :

- **Médicaments :** Aspirine, Aspégic, AINS…
- **Infections : hépatite,** VIH
- **Immunologique :** PTAI, LED, polyarthrite chronique. Alloimmunisation post transfusionnelle.
- **Congénitales : -Amegacaryocytose congénitale :** est de transmission liée au Sexe ou autosomale récessive,
  2 formes cliniques : avec ou sans malformations. Le risque hémorragique est important, la survie est Environ 1an.

5- **Traitement** : - Hospitalisation si pronostic vital est mis en jeu.

- Traitement symptomatique : Transfusion de plaquette cup ou cps si cause non immunologique.
- Traitement spécifique : c'est surtout le traitement étiologique : CTC : 1mg /kg/j en cas de PTAI, LED,(immunologique).

  Arrêt de médicament en cause

  Traitement des infections en cause.

  -Greffe de moelle osseuse(GMO) : amegacaryocytose

B-Bicytopenie : ne sont pas des entités cliniques, souvent c'est la forme de début d'une pancytopénie.

C-Pancytopénie :

Aplasie médullaire :

1- **Définition** : L'aplasie médullaire(AM) est une insuffisance médullaire quantitative de l'hématopoiese.Elle est secondaire à la disparition complète ou partielle du tissu hématopoïétique, sans prolifération de cellules anormales. Elle peut être congénitale ou acquise.

2-Epidémiologie :

- **Fréquence** : l'AM est une maladie rare, acquise, plus rarement congénitale, elle représente 25%à 30% de l'aplasie de l'enfant

- **Age** : se voit a tout age.Il existe 2 pics de fréquence : 15-29ans et après 50ans, elle est rare avant 1 an.
- **Sexe** : sexe ratio proche de 1 avec une légère prédominance masculine pour le sujet jeune, prédominance féminine pour le sujet âge supérieur à60 ans.

3-Physiopathologie : L'aplasie médullaire est la conséquence ;

- D'un déficit intrinsèque des cellules souches hématopoïétiques.
- D'un déficit du microenvironnement médullaire ;
- D'un déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire.

4- clinique :

a- Circonstance de découverte :

- Début insidieux : asthénie, pâleur cutanéo-muqueuse.
- Début brutal : syndromme infectieux avec fièvre et syndrome hémorragique (hémorragie cutanéo muqueuses).
- Fortuite : lors d'un Hg pratiqué dans le cadre de la médecine scolaire ou de travail.

b- Examen clinique :

- **Insuffisance sanguine :**
  - Un syndrome anémique : asthénie, dyspnée d'effort, pâleur cutanéo-muqueuse, teint Cireux.
  - Syndrome hémorragique selon le degré de la thrombopénie : purpura pétéchial cutanéomuqueux, épistaxis gingivorragies, hématurie, métrorragie
  - Syndrome infectieux souvent absent malgré la neutropénie.des infections trainantes récidivantes : urinaires, pleuro pulmonaires, abcès cutané, stomatite, angine ulcéro nécrotique.
- **Les signes négatifs : absence du syndrome tumoral (pas d'adénopathie ni de Splénomégalie.**

5-Examens complémentaires :

- **Hémogramme :**
  - **-FNS** : Pancytopénie plus au moins sévère.
  - Anémie constante, profonde inférieur à 7 g/dl, normocytaire

    ou macrocytaire normochrome, arégénérative.

  - Leucopénie : signe le plus précoce avec une neutropénie, variable inférieur

    < 1500 elet/mm3.

- Thrombopénie : constante inférieur à80000/mm3 voir inférieur

  à 20 000elet/mm3.

- **-Frottis sanguin** :

- GR : anisocytose modérée, normocytose ou macrocytose normochromie.
- GB : inversion de la formule leucocytaire sans anomalies morphologiques.
- Plaquettes : rares, isolées, de taille normale.

- **Taux de réticulocytes** : inférieur à 120000/mm3 parfois inférieur à 50000/mm3, voir inférieur à20000/mm3.
- **Médullogramme** : il est essentiel au diagnostic, la moelle est pauvre, hypoplasique ou désertique, raréfaction des 03 lignées myéloïdes et une augmentation relative des lymphocytes et des plasmocytes. Le myélogramme élimine une cytopénie périphérique et un envahissement médullaire par des cellules anormales.

  Hypoplasie médullaire : cellules myéloïdes entre 25 et 35%.

  Aplasie médullaire : cellules médullaires sont inférieur à25%.

- **Ponction biopsique osseuse (PBO)** : est indispensable pour faire le diagnostic. Elle confirme la raréfaction du tissu hématopoietique, remplacé par des cellules graisseuses, l'absence de myélofibrose et l'absence de cellules anormales.

6-Evolution et pronostic :

L'évolution est rapidement défavorable pour les formes sévères, mortelle en quelques semaines, le décès est du au syndrome infectieux sévère et/ou au syndrome hémorragique.

L'évolution est chronique dans les formes modérée, stabilisée par le traitement symptomatique et spécifique.

- **Critères pronostiques :**
- Clinique : début brutal, sujet age, syndrome hémorragique et/ou infectieux sévère, la dépendance transfusionnelle.
- Biologique : **critères de camitta** :

  PNN< à500/mm3

  PLQ< 20 000/mm3

  Réticulocytes< à 20 000/mm3.

L'aplasie médullaire est modérée si un seul critère.

L'aplasie médullaire est sévère si 2 critères ou plus.

L'aplasie médullaire est très sévère :critères de l'EBMT :même critères avec

Neutropénie< à200/mm 3.

7/-Les étiologies :

A. Aplasie médullaire acquise :

- **post médicamenteuse :** elle est grave mais régresse a l'arrêt du traitement, les médicaments en cause sont : la chimiothérapie, les anti thyroïdiens anti inflammatoires non stéroïdiens (indométacine,déclofénac,salicylés),les antibiotiques (sulfamides,bactrim,les béta lactamines) , les anti hyper tenseurs (captopril,furosémide,les anti gouteux :colchicine.
- **Toxique :** Benzènes, hydrocarbures aromatiques, insecticide, métaux lourds, solvants, les radiations Ionisantes dépendent de la dose et de l'étendue de la cible irradiée.
- **Infectieuses** :
  - virales : -EBV responsable de la mononucléose infectieuse

    - Hépatite B et C : très sévère de pronostic sombre.

    - HIV : amélioration de l'aplasie médullaire avec la trithérapie.

    - Parvo virus B19 : tropisme érythrocytaire.

  - Bactéries : tuberculose miliaire : pancytopénie par atteinte directe de la moelle osseuse.
- **Hémoglobinurie paroxystique nócturne(HPN) :**

L'HPN est une maladie acquise clonale de la cellule souche hématopoïétique, elle est due a une mutation somatique du gène PIG-A situe sur le chromosome X codant pour une protéine nécessaire a la biosynthèse du glycosylphosphatidylinositol (GPI : molécule servant d'ancre a certains protéines de surface telle que CD55 et CD59 ayant pour fonction de protéger les cellules sanguine de l'action destructrice du complément.

- Elle peut toucher tout les âges mais elle affecte en particulier l'adulte jeune
- **Hétérogénéité du tableau clinique** :
  - La forme hémolytique classique avec thrombose :la plus courante chez l'adulte jeune, avec une fatigue intense, émission d'urines foncée la nuit et le matin à la faveur de la baisse de PH sanguin.
  - La forme aplasique : signe d'insuffisance médullaire sans hémolyse.
- Le diagnostic repose sur la mise en évidence par cytométrie en flux (CMF) d'un déficit en protéines GPI-dépendantes dans les GR et les granulocytes.

B-Aplasie médullaire constitutionnelle :

a- **La maladie de Fanconi :** elle est rare mais c'est la plus fréquente des aplasies

Médullaires Constitutionnelles. Elle est autosomique récessive, caractérisée sur le

- **plan clinique** par :
  -des signes d'insuffisance sanguine ;

  -Retard staturo pondéral,

  - Dysmorphie faciale : visage triangulaire,

  - Signes cutanés : pigmentation cutanés et taches café au Lait ,mélanodermie,

  - Dysgénésie des pouces, anomalie des voies urinaire ;

  - Avec un rein en fer à cheval, malformation cardiaque et osseuses.

- **Biologie :** anémie normocytaire ou macrocytaire normochrome.

  Neutropénie ; thrombopénie

  - Le diagnostic est pose sur le caryotype : mise en évidence des cassures Chromosomique multiple.

- **Evolution :** Elle est lentement progressive vers l'aplasie complète, avec un risque accru de développer une leucémie aigue ou un autre cancer.

8-Traitement :

a- But : Améliorer le confort du malade

Prolonger la survie par un traitement spécifique

Traitement étiologique si possible

Obtenir une guérison par la greffe de moelle osseuse allogénique(GMO)

b- Traitement symptomatique : L'aplasie médullaire est une urgence thérapeutique.

-Transfusion de culot globulaire iso groupe iso rhésus et phénotypé et filtré.

- Transfusion de concentré plaquettaire standard (CPS) ou concentré unitaire(CUP).

- Traitement anti infectieux :-isolement du malade en chambre stérile

  -Hygiène bucco-dentaire (sérum bicarbonaté, fungizone)

  - Recherche un foyer infectieux et le traiter avec une Antibiothérapie à large spectre probabiliste, si le germe est

Identifié adaptée l'antibiothérapie selon l'antibiogramme.

c-Traitement spécifique :

- Les androgènes : Nilevar cp à 10mg

  Danazol : gélule 200mg

- Les immunosuppresseurs : ciclosporine :amp 50mg,250mg ;solution buvable 100mg/ml ;capsule :20,50,100mg.
- Sérum anti lymphocytaire(SAL).
- **La greffe de moelle osseuse(GMO)** : c'est le seul traitement curatif, chez les patients de **moins de 40 ans** ayant un donneur HLA compatible.

  - Conditionnement : chimiothérapie

  - Complications : Un risque infectieux pendant l'aplasie due au conditionnement.

    Risque de rejet, GVH : réaction de greffon contre l'hôte.

9-Indications :

a-Aplasie médullaire modérée :

- Traitement symptomatique : transfusion de sang et de plaquettes, antibiothérapie.
- Traitement spécifique : androgène, si échec : ciclosporine si échec à la ciclosporine c'est l'indication à la GMO allogénique.

b-Aplasie médullaire sévère :

- Traitement symptomatique, traitement spécifique : GMO, immunosuppresseur si pas de donneur HLA identique (sérum anti lymphocytaire, ciclosporine).

c-Maladie de fanconi : nécessite une prise en charge pluridisciplinaire.

Traitement symptomatique, traitement spécifique : androgène (nilevar)

Traitement curatif : greffe de moelle osseuse allogénique.

10-Surveillance : surveillance de la réponse au traitement : disparition des signes clinique, la normalisation de l'Hg et la non dépendance transfusionnelle.

Surveillance des effets secondaire au traitement (faire un bilan rénal et hépatique).